

LAS FRONTERAS DE LA EXPERIMENTACIÓN CON SERES HUMANOS: DILEMAS ÉTICOS EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN PAÍSES EMPOBRECIDOS

Pablo DE LORA *

Resumen

El Derecho bio-sanitario y la bioética tienen en el uso de los seres humanos para la experimentación uno de sus puntos de arranque históricos. En este trabajo analizo los problemas que plantea un tipo específico de experimentación, el ensayo clínico para el desarrollo de medicamentos, cuando ese estudio se lleva a cabo en países de escasos recursos. A partir de dos casos célebres –el ensayo del AZT en África y el pretendido del Surfaxin en Latinoamérica– trato de mostrar las condiciones bajo las cuales esos ensayos constituyen formas de explotación inaceptables y cómo sólo mediante la instauración de mecanismos globales de gobernanza que supervisen la equidad en la producción y distribución de medicamentos se pueden disipar las condiciones que permiten la explotación injusta de los más pobres.

Abstract

Bio-health law and Bioethics stemmed from the excesses in the use of human subjects for scientific research. In this chapter I assess the difficulties associated with one specific type of experimentation, that of clinical trials when these studies are conducted in less developed countries. I rely on two famous cases –the AZT trial in Africa and the Surfaxin case in Latinamerica– in order to show the conditions under which those experiments constitute unfair exploitation. I conclude by arguing that only through the instauration of mechanisms for global governance that oversight the fair production and distribution of drugs, we will be capable of lessening the conditions that enable the unjust exploitation of the poor.

Palabras clave

Experimentación con seres humanos, ensayos clínicos, AZT, explotación, consentimiento informado, efecto placebo, clinical equipoise, Declaración de Helsinki.

* Profesor Titular de Filosofía del Derecho. Universidad Autónoma de Madrid. pablo.delora@uam.es.

Key words

Experimentation with human subjects, clinical trials, AZT, exploitation, informed consent, placebo effect, clinical equipoise, Helsinki Declaration.

SUMARIO: I. Introducción; II. El ensayo clínico y la Medicina basada en la evidencia; III. El ensayo clínico en países de escasos recursos: el caso de la Zidovudina (AZT); IV. Las frágiles fronteras entre «tener en cuenta», «aprovechar» y «explotar»: ¿ensayos clínicos o cínicos?; V. Revisitando las fronteras: el caso del Surfaxin; VI. Conclusiones; VII. Bibliografía.

I. INTRODUCCIÓN

LA historia, o más bien las historias, son bien conocidas y se anexan indeleblemente como «contextos de descubrimiento» de un buen número de instrumentos, declaraciones, informes, leyes o protocolos en los que se proclaman los límites infranqueables en el desarrollo y aplicación de la biomedicina, y, más específicamente, en el uso de seres humanos para la experimentación. La implantación de programas eugenésicos y de eutanasia masivos (el ominoso T-4) así como el empleo de prisioneros como «humanos conejillos de indias» durante el Tercer Reich dieron lugar al célebre Código de Núremberg, el embrión de la posterior Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (WMA) promulgada en 1964. El conocimiento público en 1972 del estudio sobre la sífilis que desde hacía décadas desarrollaba el *Public Health Service* de los Estados Unidos en Tuskegee (Alabama) sobre una población de africano-americanos en situación de grave pobreza —a quienes se hacía creer que estaban siendo tratados cuando no era así— propició el nacimiento de la Comisión que dio lugar al legendario Informe *Belmont* en el que se proclaman los principios de la bioética (autonomía, beneficencia y justicia)(1).

Pero ese tren de los agravios a la dignidad humana tuvo estaciones previas. Las ideas eugenésicas de Francis Galton se habían promovido y puesto en práctica en los Estados Unidos antes del advenimiento del nazismo (2), y el experimento Tuskegee tuvo una atroz antesala, un ensayo general previo si se quiere, en Guatemala. En efecto, las investigaciones de la historiadora Susan Reverby han puesto recientemente de manifiesto que algunos de los más relevantes protagonistas en el estu-

(1) Conviene destacar que años antes, en 1966, Henry K. Beecher un reputado anestesista, ya había identificado un buen número de prácticas reprochables en algunas investigaciones desarrolladas en prestigiosos centros estadounidenses y publicadas en revistas científicas de gran circulación e influencia en la época. Véase, «Ethics and Clinical Research», *The New England Journal of Medicine*, vol. 274, número 24 de 16 de junio de 1966, pp. 1354-1360.

(2) Nada menos que toda una Corte Suprema, con el juez Oliver Wendell Holmes a la cabeza, las sancionó en *Buck v. Bell* 274 US 200 (1927) con la ignominiosa proclama de que «tres generaciones de imbéciles eran suficientes». Sobre el eugenismo véase la contribución de Blanca Rodríguez López en este mismo número.

dio de Tuskegee durante la década de los 50 del siglo pasado, el Dr. John C. Cutler principalmente, habían tenido una decisiva participación en un anterior «estudio» en el que el virus de la sífilis no era meramente «observado» en su evolución, sino que era antes inoculado (entre otros métodos mediante la contratación de prostitutas previamente infectadas). Esos ciudadanos guatemaltecos eran posteriormente tratados con penicilina con el propósito de comprender más cabalmente el desarrollo del virus y su mejor abordaje terapéutico (3). Los involuntarios participantes fueron reclusos, enfermos mentales y menores residentes en un orfanato. El «programa» duró dos años, de 1946 a 1948 (4). Mientras, en Nuremberg, se juzgaba a los médicos Nazis (5).

Desde aquellos años se han sucedido regulaciones diversas que tratan de atajar los excesos y peligros que genera el uso de seres humanos para la experimentación biomédica (6), pero se han abierto nuevos frentes de preocupación y debate, e, incluso, una nueva conciencia al respecto de la participación de los individuos en los ensayos. Por un lado, como señalan en su estudio Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia, con la aparición de la pandemia del SIDA a principios de la década de los 80 del pasado siglo, son los propios individuos ya enfermos quienes reclaman involucrarse en el experimento, esgrimiendo incluso su «derecho» a ello (7); de otro lado, algunos autores, con John Harris a la cabeza, han defendido que esa participación debería constituir una suerte de «obligación» general puesto que de

(3) Véase «Normal Exposure» and *inoculation syphilis*: A PHS «Tuskegee» doctor in Guatemala, 1946-1948», *The Journal of Policy History*, 23 (1), 6-28.

(4) Estas revelaciones propiciaron, por un lado, una petición pública de disculpas al Estado guatemalteco, a las víctimas y a sus familiares, por parte de la entonces Secretaria de Estado, Hillary Clinton y de la Secretaria de Salud, Kathleen Sebelius (véase «U. S. Apologizes for Syphilis Tests in Guatemala», *The New York Times*, edición de 1 de octubre de 2010 disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.nytimes.com/2010/10/02/health/research/02infect.html?_r=0, última consulta el 11 de marzo de 2014), y, por otro, la encomienda del presidente Obama a la *Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues* para la elaboración de un informe detallado sobre el caso, y, ulteriormente, sobre las circunstancias que, a día de hoy, concurren y que, eventualmente, harían posible un estudio semejante y la manera en que la normativa que disciplina la experimentación con seres humanos tendría que reformarse para que atrocidades equivalentes no puedan volver a suceder. El primero de los informes —«“Ethically Impossible” STD Research in Guatemala from 1946 to 1948»— fue emitido en septiembre de 2011 (se puede consultar en la siguiente dirección electrónica, <http://www.bioethics.gov>). El segundo de ellos —«Moral Science. Protecting Participants in Human Subjects Research»— fue emitido en diciembre de 2011 (véase igualmente <http://www.bioethics.gov>).

(5) No puede dejar de mencionarse el muy distinto trato que sufrieron los médicos que colaboraron con el nazismo de los científicos japoneses que durante la Guerra cometieron también espantosos abusos, especialmente en la ocupada región china de Manchuria y que consiguieron inmunidad a cambio de compartir los resultados de la investigación con el Ejército estadounidense. En la denominada Unidad 731 se infectó deliberadamente a cientos de prisioneros chinos con los que se llegaron a practicar vivisecciones. Un reciente estudio de Howard Brody, Sarah E. Leonard, Jing-Bao Nie y Paul Weindling ha puesto de manifiesto ese «doble estándar»; véase «U. S. Responses to Japanese Wartime Inhuman Experimentation after World War II», *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, vol. 23, 2014, pp. 220-230, p. 225. Véase igualmente Ruth Macklin, «La ética y la investigación clínica», *Cuadernos de la Fundació Víctor Grífols i Lucas*, número 23, 2010, p. 14.

(6) Para el caso de la investigación clínica en España, véase el repaso que ofrecen Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia de las múltiples regulaciones y procedimientos que deben observar los investigadores: «Investigación clínica: como hemos llegado hasta aquí», en *Lucas y sombras en la investigación clínica*, DAL-RE, R; CARNÉ, X; GRACIA, D. (eds.), Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2013, pp. 58-89, p. 60

(7) *Ibid.*, p. 63.

sus resultados positivos nos acabamos beneficiando todos (8). También es arduamente discutida la compensación debida a los participantes (9), y la utilización de menores y personas incompetentes.

En lo que sigue, no abordaré estos aspectos de la experimentación con seres humanos –por lo demás cruciales– sino que me ocuparé principalmente de la controversia relativa a una forma específica de investigación –el ensayo clínico de un medicamento– cuando éste tiene lugar en países de escasos recursos, una estrategia que un buen número de compañías farmacéuticas multinacionales, y algunas agencias públicas, han seguido por el ahorro de costes que supone y, también de resultados, precisamente, de las mayores exigencias establecidas en los países más ricos para la realización de dichos ensayos (10). El caso del «Trovan», el medicamento desarrollado por la farmacéutica Pfizer para el tratamiento de la meningitis y que fue testado en Nigeria con trágicos resultados, es emblemático de esa tendencia y de los graves efectos que eventualmente acarrea para poblaciones no suficientemente alertadas ni protegidas (11).

Antes de plantear el problema daré una explicación somera del fundamento del ensayo clínico y de las líneas maestras del modo en el que discurre, pues así estaremos mejor pertrechados para entender el alcance de los dilemas morales que ha

(8) «Scientific Research is a Moral Duty», *The Journal of Medical Ethics*, vol. 31, 2005, pp. 242-248. Véase en la misma línea Rosamond Rhodes, «Rethinking research ethics», *The American Journal of Bioethics*, vol. 5, número 1, 2005, pp. 7-28 y la postura crítica de Inmaculada de Melo-Martin: «A Duty to Participate in Research: Does Social Context Matter?», *The American Journal of Bioethics*, vol. 8, número 10, octubre de 2008, pp. 28-36.

(9) En España, a diferencia de otros países como Estados Unidos, está prohibida la compensación a los participantes que pueda suponer un incentivo «... a participar por motivos distintos del interés por el avance científico», tal y como dispone el artículo 3.9 del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En la misma línea se pronuncian la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (artículo 15.2.) y las directrices éticas del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) de 2002. Xavier Bonfill, Gerard Urrutia, Pablo Alonso y María Roura han criticado lo escasamente compensatorio que resulta el régimen español en el que sólo se paga por la pérdida de productividad al voluntario sano; véase «La participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Aspectos éticos» *Humanidades médicas*, número 17, julio 2007, pp. 6-8.

(10) Así, por todos, GLICKMAN, SETH W., MCHUTCHISON, JOHN G., PETERSON, ERIC D., CAIRNS, CHARLES B., HARRINGTON, ROBERT A., CALIFF, ROBERT M. Y SCHULMAN, KEVIN A., «Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research», *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, número 8, 19 de febrero de 2009, pp. 816-823. De acuerdo con estos autores, desde el año 2002 el número de investigadores estadounidenses trabajando fuera de los Estados Unidos en ensayos crece un 15% anualmente y un tercio del total de ensayos se realizan fuera de los Estados Unidos, muchos de ellos en países en desarrollo.

(11) Pfizer probó el medicamento Trovan, un producto que nunca antes se había testado en humanos, aprovechando una epidemia de meningitis en Kano (Nigeria) en 1996. Para sobrevalorar su eficacia frente al tratamiento convencional con Ceftriaxona, disminuyó la dosis de este antibiótico en el grupo control. El resultado fue el de once menores fallecidos y un buen número de secuelas en el resto. Una investigación posterior reveló graves corruptelas locales, falta de consentimiento informado y otras muchas deficiencias en la realización del ensayo. Los hechos del caso –en los que algunos han visto una clara inspiración de la novela y película *El jardinero infiel* (2005)– se detallan minuciosamente en la decisión de la Corte de Apelaciones (segundo circuito) de los Estados Unidos mediante la que se da legitimación activa a las víctimas para demandar en Estados Unidos a Pfizer; véase, *Rabi Abdullahi v. Pfizer, Inc.*, 05-4863 cv (L), 05-6768-cv(CON) (2009). Con posterioridad la compañía alcanza con aquéllas un acuerdo extrajudicial mediante el que ha abonado 75 millones de dólares. El litigio con el gobierno nigeriano, mientras tanto, sigue pendiente.

suscitado y suscita la deslocalización de la investigación clínica hacia países empobrecidos (II). En la sección III expondré el caso de los ensayos realizados a mediados de la década de los 90 bajo el auspicio del *National Institutes of Health* (NIH) y el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos, junto con el *United Nations AIDS Program* y otros gobiernos en varios países africanos, Tailandia y la República Dominicana en los que se trataba de probar la eficacia de un régimen menos intenso del ya entonces demostrado como efectivo en la administración del AZT (zidovudina) para la prevención de la transmisión perinatal del VIH, un asunto que generó una fenomenal controversia y cuyos ecos todavía hoy resuenan. A continuación, en los epígrafes IV y V analizaré las nociones de aprovechamiento o explotación injusta contrastando el caso del AZT con el ensayo del Surfaxin que pretendió desarrollar en Latinoamérica una compañía farmacéutica estadounidense, tratando de calibrar bajo qué condiciones cabe predicar que un ensayo es moralmente reprochable por concurrir aprovechamiento o explotación injusta. En la última sección presentaré algunas conclusiones.

II. EL ENSAYO CLÍNICO Y LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

¿Por qué nos curamos? ¿Cómo se consigue aliviar los síntomas de una enfermedad? ¿En qué consiste demostrar que una acción o una sustancia tienen efectos terapéuticos? Si contemplamos la historia de la medicina desde sus orígenes estas preguntas no obtuvieron una respuesta firme sino hasta hace relativamente poco tiempo, cuando la Medicina adopta con armas y bagajes el método experimental. Hasta bien entrado el siglo XIX el médico era fundamentalmente un sanador guiado por intuiciones y por el peso de la tradición en el uso de remedios ancestrales. Así, por poner uno de entre muchos otros ejemplos posibles, el empleo de sanguijuelas para provocar sangrías se pensó como un tratamiento adecuado durante siglos y hasta el propio George Washington, ya siendo primer presidente de los Estados Unidos, fue así tratado en sus últimas horas (se le llegó a extraer la mitad de la sangre de su cuerpo, lo cual constituyó muy probablemente la causa inmediata de su muerte), aunque ya entonces comenzaron a alzarse voces disidentes en el seno de la comunidad científica que ponían en duda la eficacia de ese, y otros métodos (12).

De hecho, unos años antes, hacia 1747, el cirujano naval escocés James Lind había decidido emplear una estrategia distinta, más rigurosa, para abordar una enfermedad que entonces diezmaba a la marinería: el escorbuto. Para ello decidió dividir a su tripulación en dos grupos a los que administraría diferentes remedios –del elenco de los que en aquella época, cuando aún se desconocía que la causa del padecimiento era un déficit de vitamina C, eran convencionalmente seguidos– y comprobar qué ocurría. El grupo de tripulantes que, habiendo desarrollado la enfermedad, había recibido una dieta que incluía cítricos, mejoró palmariamente frente a quienes no la recibieron. Había nacido lo que hoy conocemos como *ensayo clínico controlado* (13).

(12) Véase, SINGH, Simon y ERNST, Edzard, *Trick or Treatment. Alternative Medicine on Trial*, Norton, 2008.

(13) Los ensayos para probar un medicamento nuevo siguen, básicamente, un proceso dividido en 3 fases. Tras haberse ensayado el producto en el modelo animal se realizan estudios a pequeña esca-

Pocos años después, otro cirujano escocés, Alexander Hamilton, se propuso comprobar precisamente la eficacia de las sangrías, para lo cual dividió a los pacientes, aquejados de enfermedades diversas, de manera tal que los grupos fueran, como media, lo más similares posibles. Con ello trataba de aislar el factor de recibir o no el tratamiento cuya eficacia se pretendía verificar. Y es que la distribución aleatoria es el modo de evitar que muy sutiles diferencias o prejuicios sean las que marquen la diferencia en el resultado y no el tratamiento experimentado. Era la primera vez que se llevaba a cabo lo que hoy denominamos *ensayo clínico controlado aleatorio* (*randomized controlled trial*, o RCT en sus siglas en inglés) aunque su empleo intensivo y masivo en la investigación clínica no llegaría hasta principios de la década de los cincuenta del siglo xx con el uso de la estreptomycin para el tratamiento de la tuberculosis (14).

Un último componente de la práctica del ensayo clínico debe ser mencionado en este somero repaso: el efecto placebo (15). Aunque sus causas no están determinadas con toda precisión –probablemente porque no haya una causa general, sino más bien causas específicas para cada placebo–, se sabe desde hace mucho tiempo que un determinado contexto puede proporcionar una reacción que palíe los efectos de la enfermedad, pese a que la sustancia que se dice proporcionar sea inocua o el procedimiento que se dice seguir al sujeto del ensayo o tratamiento sea puramente teatral (16). Es por ello por lo que la demostración de la eficacia de un producto o procedimiento terapéutico se hace «frente a placebo», es decir, tratando de mostrar que, como indica el farmacólogo Xavier Carné, el efecto se debe: «... a la

la, mayoritariamente con individuos voluntarios sanos, para comprobar la toxicidad, metabolización y fármaco-dinámica de la sustancia. En la siguiente fase se desarrollan ensayos masivos controlados y aleatorios con individuos enfermos para comprobar la efectividad terapéutica y los efectos secundarios.

(14) Véase DAL-RÉ, Rafael, CARNÉ, Xavier y GRACIA, Diego, «Investigación clínica: como hemos llegado hasta aquí», *op. cit.*, p. 60. No puede dejar de mencionarse cómo, en algunos dominios de la práctica médica, son muchas las voces que denuncian la que tildan de «tiranía del RCT», frente al método observacional, como único modo de validar un determinado tratamiento. Para el caso de la práctica en cuidados intensivos véase, entre otros, TRUOG, ROBERT, «Will ethical requirements bring critical care research to a halt?», *Intensive Care Medicine*, 31:338-344, 2005. En el fondo de esta cuestión subyace la frontera entre lo que deba considerarse «investigación» y «tratamiento» o simplemente mejora en la calidad asistencial. La categorización no es baladí a los efectos de recabar el consentimiento informado, el previo análisis y aprobación del comité de ética correspondiente, etc. Sobre ello véase MACKLIN, *op. cit.*, pp. 56-66.

(15) El origen del término se remonta a la Alta Edad Media, cuando había quienes, durante el Oficio de Muertos, simulaban sentirse desconsolados para así obtener las dádivas que la familia del fallecido ofrecía a quienes concurrían al funeral. A estas plañideras se les empezó a conocer en Francia como «cantores de placebo» en referencia al cántico de la línea 9 del Salmo 116: «*placebo Domino in regione vivorum*» («debo consolar a los muertos en la tierra de los vivos»).

(16) El anteriormente mencionado Henry Beecher, que había combatido en la Segunda Guerra Mundial, reivindicó el uso terapéutico del placebo en un famoso trabajo («The Powerful Placebo», *Journal of the American Medical Association*, vol. 59, número 17, 24 de diciembre de 1955, pp. 1602-1606), tras haber comprobado en el campo de batalla que muchos soldados que habían sufrido terribles heridas de guerra rehusaban la morfina, y sin embargo otros muchos con menores daños no podían rechazarla. La diferencia radicaba, para Beecher, en las expectativas tenidas: quienes habían sobrevivido a mayores atrocidades, solo por ese hecho, eran más resistentes al dolor que los que no habían sido expuestos a tales condiciones. De la abundantísima literatura sobre el particular, además de las referencias que daré a continuación (véanse las notas 17 y 18), puede verse: FINNISS, DAMIEN G., KAPTCHUK, TED J., MILLER, FRANKLIN G. y BENNETTI, FABRIZIO, «Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects», *The Lancet*, vol. 375, 20 de febrero de 2010, pp. 686-695.

acción específica de principios activos mediados a través de procesos fisicoquímicos reconocibles» (17). «Hoy es un paradigma de la Medicina convencional –añade Carné–, que... la eficacia de una intervención debe demostrarse más allá del beneficio esperable por el solo hecho de intervenir en un determinado entorno...» (18). Es por ello por lo que tales estudios suelen realizarse desconociendo, tanto por parte del participante como del que realiza el ensayo, en qué brazo o grupo –si el que recibe el tratamiento o la sustancia a testar, o la sustancia, tratamiento o placebo de control– se ubican (es lo que se conoce como método de «doble ciego»). Así y todo, como veremos a continuación, los ensayos contra placebo están rodeados de una fuerte polémica pues comportan, en determinadas condiciones, el sacrificio de algunos individuos en beneficio de otros (19).

III. EL ENSAYO CLÍNICO EN PAÍSES DE ESCASOS RECURSOS: EL CASO DE LA ZIDOVUDINA (AZT)

En países de pobreza severa o extrema la práctica del ensayo clínico se enfrenta a mayores y más profundas dificultades. Para empezar, se ha dicho que en esas circunstancias de escasez el consentimiento informado no es genuinamente otorgable, que los individuos, en realidad, carecen de opciones y no hay voluntariedad posible. De otro lado, a veces ocurre que la propia idea de consentimiento informado es ilusoria pues la comprensión cabal de las ideas de aleatoriedad y de efecto placebo presuponen un conocimiento o nivel educativo del que se carece, o bien resulta que el valor de la autonomía individual que presupone la obligación de contar con el consentimiento informado del participante es extraña dada la existencia de una pauta cultural que no atribuye al individuo la decisión última, sino a otro

(17) «Uso de placebos en ensayos clínicos», *Humanitas. Humanidades médicas*, número 7, septiembre de 2006, p. 11 (disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.fundacion-mhm.org/www_humanitas_es_numero7/papel.pdf)

(18) *Ibid.*, p. 12. El primer ensayo clínico con control placebo público del que se tiene constancia se hizo por petición del Rey Luis XVI en 1784 bajo la dirección de Benjamin Franklin entonces embajador americano en París. Se trataba de comprobar la eficacia del tratamiento del «magnetismo animal» que había ideado el médico alemán Franz Anton Mesmer en Viena. Mesmer proclamaba haber descubierto un fluido curador para muchas enfermedades. En París tenía una legión de seguidores, entre los que estaba María Antonieta. El Rey, sin embargo, no estaba convencido y es por ello por lo que pidió a una comisión de la Academia de Ciencias Francesa que comprobara la teoría de Mesmer. No deja de resultar una trágica ironía de la historia que en esa comisión estaban Lavoisier, Franklin y Guillotin con cuya invención se decapitó precisamente al Rey y a Lavoisier; véase, SPECTER, MICHAEL «The Power of Nothing», *The New Yorker*, vol. 87, número 40, 12 de diciembre de 2011.

(19) Además, desde el punto de vista del respeto a los principios de autonomía del paciente y de beneficencia, la existencia del efecto placebo obliga a sacrificar el consentimiento informado: si existe un efecto placebo, el médico que plantea al paciente la batería de posibles alternativas terapéuticas habrá de ocultar ese tratamiento con efecto placebo en aras al principio de beneficencia, pues de otro modo, se supone, disipará el efecto placebo si se lo hace saber al paciente. Es decir, la curación será esencialmente dependiente del «engaño» u ocultación al menos. Véase a este respecto MILLER, FRANKLIN G. y COLLOCA, Luana, «The placebo phenomenon and medical ethics: Rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment» *Theoretical Medicine and Bioethics*, vol. 32, 2011, pp. 229-243, pp. 232, 238-239.

que ostenta el poder en el grupo social (20). Esto ocurre frecuentemente con las mujeres cuyos maridos son tradicionalmente quienes deciden (21). El ensayo que describiré y discutiré a continuación comprometía la noción de consentimiento informado, pero, más allá de ello, o tal vez junto a ello, estaba en juego la concepción kantiana de la dignidad del individuo que proscribía tratar a nadie como un mero medio. Describamos en primer lugar los hechos más relevantes de esos ensayos.

A raíz del Estudio 076 del AIDS *Clinical Trial Group* (ACTG) en 1994 se consiguió el primer tratamiento efectivo para reducir en un 70% el riesgo de transmisión perinatal del VIH. Dicho tratamiento consistía en la administración oral cinco veces diarias de la Zidovudina (AZT) desde el segundo trimestre del embarazo y durante doce semanas. A continuación, en el parto la madre recibía AZT intravenosamente, y durante seis semanas después el bebé tomaba AZT oralmente cuatro veces al día sin que la madre pudiera darle de mamar. Este tratamiento suponía, en 1994, 1.000 \$ de media por mujer. Para la inmensa mayoría de las mujeres habitantes en países pobres –muy prevalentemente afectadas– ese régimen terapéutico resultaba inviable. No solo por el coste, sino por las razones añadidas de que allí las mujeres se presentan al seguimiento del embarazo cuando éste está muy avanzado, existen pocos medios para la administración intravenosa en los hospitales, el parto suele suceder en casa y no hay posibilidad de alimentar al bebé con biberones (pues sencillamente en muchos casos no se cuenta ni con agua corriente ni con la infraestructura mínima para la esterilización) (22). ¿Cabía entonces probar la efectividad de tratamientos más asequibles y «realistas»? ¿Cómo hacerlo?

La decisión, auspiciada por la OMS, fue en 15 de los 16 estudios comprobar la efectividad de un régimen mucho menos intenso en la administración del AZT frente a un grupo de control placebo (es decir, esas mujeres embarazadas portadoras del VIH no recibirían tratamiento alguno), a pesar de que ya existía el régimen antedicho que se había demostrado eficaz. Tal contraste con placebo hubiera resultado, por esa misma razón, inaceptable en el llamado «primer mundo» por vulnerar el artículo II.3 de la Declaración de Helsinki (en la versión entonces vigente de 1996) que establece la obligación de demostrar la efectividad frente al método diagnóstico o terapéutico «mejor demostrado» (*best proven*) (23). Se trata de una

(20) El artículo 6.3 de la Declaración Universal sobre Derechos Humanos y Bioética de la UNESCO así lo contempla.

(21) Véase, MACKLIN, *op. cit.*, pp. 38-41 y RESNIK, David D., «The Ethics of HIV Research in Developing Nations», *Bioethics*, vol. 12, número 4, 1998, pp. 286-306, p. 301.

(22) Esta crónica está basada en HAWKINS, JENNIFER S. y EMANUEL, EZEKIEL «Introduction: Why Exploitation?», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, Princeton y Oxford, 2008, pp. 1-20.

(23) El artículo II.3 rezaba concretamente así: «En cualquier ensayo que se lleve a cabo, todos los pacientes –incluyendo aquellos del grupo de control, si lo hubiera– deben obtener el método diagnóstico o terapéutico mejor demostrado. Ello no excluye el uso de placebo inerte en los estudios en los que no existe tal método diagnóstico o terapéutico mejor demostrado» («*In any medical study, every patient –including those of a control group, if any– should be assured the best proven diagnostic and therapeutic method. This does not exclude the use of inert placebo in studies where no proven diagnostic or therapeutic method exists*»). En una línea semejante se sitúa el principio recogido en el artículo 14 de la Ley 14/2007 de 14 de julio de investigación biomédica («La investigación en seres humanos solo podrá llevarse a cabo en ausencia de una alternativa de eficacia comparable») o el artículo 16 del Convenio de Oviedo.

expresión del requisito denominado «*clinical equipoise*» (24) o «incertidumbre clínica» (25), es decir, la inexistencia, en el seno de la comunidad científica, de razones para creer que un determinado tratamiento es mejor que otro (y por ende que un placebo). De esta manera se asegura que los investigadores no sacrifican conscientemente a individuos presentes a cambio del conocimiento científico o clínico, y del eventual beneficio que de aquél pudiera derivarse para futuros pacientes (26). Esa proclama de fuerte raigambre deontológica es recurrente en los instrumentos y declaraciones internacionales más relevantes sobre la materia (27). Había, por lo tanto, de acuerdo con aquellos críticos, un «doble rasero» que hacía emerger sobre tales ensayos la oprobiosa sombra de Tuskegee: el aprovechamiento y explotación de los más débiles (28).

El episodio contribuyó a que se reformara la Declaración de Helsinki en el año 2000 para reforzar la restricción al uso del placebo (29), lo cual a su vez generó

(24) Así SCHÜKLENK, Udo «Unethical Perinatal HIV Transmission Trials Establish Bad Precedent», *Bioethics*, vol. 12, número 4, 1998, pp. 312-319, pp. 314-315.

(25) Diego Gracia es partidario en cambio de emplear la expresión «equivalencia clínica»; véase «Práctica clínica e investigación clínica. Del conflicto a la convergencia», en *Luces y sombras en la investigación clínica*, op. cit., pp. 39-55, p. 49.

(26) Con el principio de *clinical equipoise* se pretende también poner freno al conflicto de intereses que acostumbran a tener los profesionales sanitarios en su doble condición de médicos y científicos; sobre ello véase, HAWKINS, Jennifer, «Research Ethics, Developing Countries, and Exploitation: A Primer», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, op. cit., pp. 21-54, pp. 36-37. La polémica suscitada por el ensayo denominado SUPPORT desarrollado en los Estados Unidos entre 2005 y 2009 y mediante el que se trataba de mostrar los efectos de distintos niveles de saturación de oxígeno en el tratamiento de bebés prematuros, ha mostrado la ambigüedad que aqueja al concepto de *clinical equipoise*, concretamente en lo que hace al «estándar de tratamiento» (*standard of care*) y los deberes de información de los riesgos asociados para que el consentimiento pueda ser considerado como genuino (véase por todos la carta colectiva «The OHRP and SUPPORT: Another view» encabezada por Ruth Macklin y publicada en el *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, 13 de julio de 2013). Más allá de esa relativa ambigüedad (también la de la noción «comunidad científica o clínica»), otro problema añadido es el de considerar que ese estado de incertidumbre varía precisamente durante la realización del experimento. Cuando así ocurre, esto es, cuando un tratamiento se muestra superior, en términos de significación estadística, inmediatamente hay que pasar los enfermos aleatoriamente asignados al brazo donde se están generando peores resultados al brazo donde son mejores. Este diseño es conocido como «aleatoriedad adaptativa»; sobre todo ello véase, TRUOG, op. cit., p. 339 y MACKLIN, op. cit., pp. 66-69.

(27) Así, entre los «Principios generales» que formula la Declaración de Helsinki, el octavo reza: «Así como el propósito principal de la investigación médica es generar nuevo conocimiento, este objetivo nunca puede prevalecer sobre los derechos e intereses de los participantes en la experimentación». El artículo 2 del Convenio de Oviedo se pronuncia en un sentido muy parecido («El interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia») así como el artículo 2 b) de la Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica.

(28) LURIE, Peter y WOLFE, Sidney M., «Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries», *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, número 12, 18 de septiembre de 1997, pp. 853-856 y ANGELL, MARCIA, «The Ethics of Clinical Research in the Third World», *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, número 12, 18 de septiembre de 1997, pp. 847-849. Para un relato de la repercusión política y mediática que tuvo el asunto y las referencias, véase, RESNIK, op. cit., p. 287.

(29) Así en esta versión adoptaba en Edimburgo, se señala que (artículo 29): «Los beneficios, riesgos, cargas y efectividad del nuevo método deben comprobarse frente al método profiláctico, diagnóstico o terapéutico mejor comprobado. Esto no excluye el uso del placebo, o del no tratamiento, en los ensayos donde no existe un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico mejor comprobado» (cursivas mías).

fuertes críticas de la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense y de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)(30) así como de parte de la comunidad científica internacional, todo lo cual catalizó la inclusión de una nota aclaratoria a la Declaración en la siguiente Asamblea de la Asociación Médica Mundial celebrada en Washington en 2002. En ella se señala que, si bien se mantiene la oposición en principio a la utilización de control placebo cuando hay un método mejor comprobado, hay circunstancias que justifican dicha utilización, a saber: «... cuando existen razones metodológicas y científicas acuciantes y sólidas para determinar la eficacia o seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico, o cuando aquel se investiga en relación con una patología o condición menor y los pacientes que reciben el placebo no serán objeto de riesgos adicionales o daños irreversibles» (31). La última revisión de la Declaración, adoptada en Fortaleza (Brasil) en octubre de 2013, añade la coletilla de que: «debe extremarse el cuidado para evitar el abuso de esta opción [la del control placebo o un tratamiento inferior]» (artículo 33) (32). Por su parte, las directrices éticas del CIOMS de 2002 se pronunciaron en un sentido muy similar (33).

Los que defendieron el ensayo esgrimieron, esencialmente, los dos siguientes argumentos:

a) *Argumento de la contextualización*: No había un doble rasero puesto que las circunstancias no son iguales y los gobiernos y poderes públicos en esos países tienen la aspiración legítima de saber si pueden tratar a su población de un modo menos costoso y hacerlo cuanto antes dada la situación de emergencia que se vivía. La cláusula «mejor comprobado» no debe entenderse universalmente sino «local-

(30) Véase GRACIA, LAHUERTA, CARNÉ y DAL-RÉ, *op. cit.*, p. 42. No deja de resultar elocuente, como señalan Dal-Ré, Carné y Gracia, el hecho de que en la exposición de motivos de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 sobre buenas prácticas en la realización de ensayos clínicos, se hace referencia a la Declaración de Helsinki de 1996 y no a la ya entonces aprobada revisión de 2000; véase, «Investigación clínica...», *op. cit.*, p. 66. La FDA estadounidense, por su parte, abandonó como guía la Declaración de Helsinki y empezó a recalcar en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas emitida por *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* donde se lee (p. 14): «Que un ensayo en particular con control placebo de un nuevo agente sea o no aceptable para los participantes e investigadores cuando hay un tratamiento efectivo conocido, es el resultado del juicio del investigador, el paciente y el consejo institucional revisor (IRB) o el comité de ética independiente y la aceptabilidad puede variar entre las regiones que conforman la *International Conference on Harmonisation*». La guía está disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf. He tenido conocimiento de ella gracias al trabajo en prensa (*Political Studies*) de Roland Pierik «Human Rights and the Regulation of Transnational Clinical Trials».

(31) Las directrices del CIOMS de 2002 se manifiestan en un sentido parecido.

(32) Sobre ella ya se han empezado a verter las críticas de quienes se oponen en todo caso al uso del control placebo; así véase la carta al director de *The Lancet* de Silvio Garattini (edición de 12 de octubre de 2013, vol. 382, p. 1247).

(33) Así, la directriz número 11 establece que el uso del placebo es legítimo cuando se expone a los sujetos, a lo sumo, a una incomodidad temporal o a un retraso en alivio de los síntomas, y cuando el empleo de una intervención efectiva como control no arroja resultados científicamente confiables y el uso del placebo no añadirá ningún riesgo de daño serio o irreversible a los participantes (p. 54).

mente». Es más, la insistencia en un único estándar es equivalente a una forma de «imperialismo ético» (34).

b) *Argumento del menos es nada*: No se vulnera el principio de no-maleficencia al usar el placebo pues esa población en ningún caso va a ser beneficiaria del tratamiento efectivo y las mujeres que están infectadas al menos pueden tener alguna opción de sobrevivir si tienen la suerte de ser asignadas al brazo en el que se administra un tratamiento (aunque sea en régimen inferior al de eficacia comprobada) y aquél resulta efectivo (35).

IV. LAS FRÁGILES FRONTERAS ENTRE «TENER EN CUENTA», «APROVECHAR» Y «EXPLOTAR»: ¿ENSAYOS CLÍNICOS O CÍNICOS?

La discusión se centra, por tanto, en determinar si las razones que puede haber para defender una interpretación «localista» de lo «mejor demostrado» (36) —es decir, el diseño de ensayos clínicos de posibles terapias, procedimientos o tratamientos que tiene en cuenta la realidad socioeconómica y socio-sanitaria de un país— no supone en realidad una forma (cínica) de explotar o aprovecharse de quienes se encuentran en situación de desventaja, un problema que permea también otros dominios de la reflexión ética aplicada (en la discusión, por ejemplo, de la legitimidad de la compraventa de órganos) (37). O en los términos en los que lo ha planteado David Resnik: ¿cuál es la diferencia entre *explotar* de manera éticamente inaceptable las condiciones sociales, económicas, culturales y políticas de los países más pobres y reconocer que el ensayo debe *tener en cuenta* esos factores? (38) Si en un país, por ejemplo, no existe la posibilidad de rehidratar intravenosamente, sencillamente porque no hay tal infraestructura, ¿sería moralmente incorrecto tratar de demostrar la eficacia de la rehidratación oral si no se provee primero de toda la infraestructura necesaria para administrar el tratamiento cuya eficacia ya ha sido comprobada en los países desarrollados?

Thomas Pogge ha ilustrado de manera muy perspicaz la posición de quienes sí consideran que existe una forma de explotación ilegítima cuando se desarrollan

(34) RESNIK, *op. cit.*, pp. 290, 296, 298, 305. Sobre la importancia y relevancia de los controles placebo para obtener respuestas rápidas y más contundentes, véase CARNÉ, *op. cit.*, p. 15 así como Gracia, Diego, Lahuerta, Juan, Carne, Xavier y Dal-Ré, Rafael, «¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y la validez científica del estudio», *Medicina Clínica*, 2004, 123(14), pp. 546-540, pp. 44-45.

(35) RESNIK, *op. cit.*, p. 288.

(36) El concepto de «mejor demostrado» admite una distinta dicotomía, además de la ya presentada entre lo local y lo universal. Se trata de la distinción entre mejor demostrado «de iure» y de «facto», es decir, lo que es mejor dada la práctica local y lo que debería ser. En ese sentido el estándar de iure viene a coincidir con la interpretación no localista que esgrimen los críticos de la Declaración de Helsinki para criticar los ensayos; véase, LONDON, Alex John, «The Ambiguity and the Exigency: Clarifying “Standard of Care” Arguments in Clinical Research», *Journal of Medicine and Philosophy*, 2000, vol. 25, número 4, pp. 379-397, pp. 381-385.

(37) Véase a ese respecto la contribución de Clara Moyá en este volumen.

(38) *Op. cit.*, p. 306.

ensayos clínicos con control placebo en países de escasos recursos habiendo un tratamiento efectivo. La historia que nos propone, y con la que trataría de objetar al argumento que he llamado «menos es nada», es la siguiente. Un productor de cine norteamericano que se encuentra en un hotel en Calcuta escucha en su radio lo que lleva tiempo buscando: una llamada desesperada de un barco que está naufragando en alta mar. Sus ocupantes son unos pobres bangladesíes a quienes nadie va a socorrer. El productor envía su propuesta: volará hasta la escena en su helicóptero y lanzará una moneda al aire. Si sale cara rescatará a la tripulación sin coste. Si sale cruz filmará lo que naturalmente les ocurra. Con ello pretende que el documental se vea en los países ricos donde la gente puede concienciarse y saber más sobre el comportamiento en situación de estrés y pánico. También promete que, si sale cruz, rescatará a la siguiente tripulación de pescadores que sufra una contingencia similar. La tripulación acepta la oferta: se les ofrece un 50% de posibilidades de salvarse; menos es nada (39).

Todos, de una manera u otra, nos aprovechamos de, o explotamos a, otros. Me aprovecho de la huella dejada por un anterior caminante en la nieve para así no resbalarme. Ínsita a la división del trabajo está la desigual distribución de talentos y capacidades que hacen que aproveche el esfuerzo ajeno en mi beneficio. El reproche moral, por tanto, no puede apoyarse sencillamente en el aprovechamiento o explotación ajenas —a pesar de que ambos términos tienen una evidente carga emotiva de carácter negativo— sino en el carácter injusto —en el resultado o en el procedimiento— en la obtención de tal beneficio (porque, pongamos, no hay reciprocidad en la distribución resultante o porque el proceso está viciado, por no contar, por ejemplo, con el libre consentimiento del explotado). Y es que, en definitiva, hay formas de «explotación» que implican ventajas mutuas, y, prohibirlas, puede suponer un ejercicio de intolerable paternalismo (40). Como señala Wertheimer, tenemos que distinguir entre el hecho de que A *está aprovechándose injustamente* de B, del hecho de que A *está aprovechándose de las circunstancias injustas o desafortunadas* de B (41).

(39) Véase, «Testing Our Drugs on the Poor Abroad», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, op. cit., pp. 105-141, pp. 108-109. Los psicólogos evolucionistas y los cultivadores de la *behavioral economics* han mostrado que los seres humanos, y también algunos primates, tenemos una inclinación muy temprana a la equidad, tendencia que se revelaría en el llamado «juego del ultimátum (*ultimatum game*) en el que a un participante se le ofrece la posibilidad de compartir un monto de recursos que se le ha regalado, y al otro participante aceptar o rechazar el reparto, con la consecuencia, en este último supuesto, de que los dos se quedarían sin nada. La inmensa mayoría de los participantes en el experimento no siguen la lógica del «menos es nada» es decir, estas dispuestos al sacrificio en aras a la equidad. Se atribuye a GÜTH, W., SCHMITTBERGER, R., y SCHWARZE, B. haberlo ideado («An Experimental Analysis of Ultimatum Bargaining», *Journal of Economic Behavior and Organization*, 3(4), 1982, pp. 367-388) y desde entonces la literatura al respecto es ya inabarcable.

(40) Sigo en todo ello el planteamiento de WERTHEIMER, Alan, «Exploitation in Clinical Research», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, op. cit., pp. 63-104, pp. 64-68.

(41) *Op. cit.*, p. 71.

Volvamos a la historieta de Pogge. ¿Qué factores contribuyen a considerar que estamos ante un caso de explotación por aprovechamiento injusto del productor de cine? Me parece que, al menos, los siguientes:

a) *La condición de infortunio*: La circunstancia en la que se encuentran los naufragos puede que no sea accidental. Imaginemos que ha sido el propio productor quien ha provocado la situación de catástrofe. Entonces estaremos ante una explotación injusta de la situación.

b) *La condición del coste*: El rescate de toda la tripulación puede que no suponga apenas coste para el productor, y entonces podemos pensar que hay un deber de socorro que no permite aprovechamiento de la situación (42).

c) *La condición del beneficio*: El beneficio que se obtenga puede no compensar el sacrificio (el productor quiere aprovechar la situación para algo más bien trivial como es mostrar el obvio estrés que sufren los individuos en una situación extrema).

d) *La condición del beneficiario*: ¿Quiénes se van a beneficiar de resultados del sacrificio? Si resulta que son «otros» con los que no se comparte el infortunio, habrá también una explotación injusta (aunque en el ejemplo de Pogge el productor salvará a los que sufran un futuro naufragio).

Si tomamos en cuenta estos rasgos y recuperamos el caso del ensayo del AZT, parece que hay muy relevantes diferencias entre los naufragos del ejemplo de Pogge y las mujeres embarazadas portadoras del VIH, diferencias que no permiten un reproche moral tan rotundo. Dadas las condiciones entonces vividas en esos países, el rescate –atender a toda la población de afectadas– suponía evidentes y colosales costes (condición b) (43). Por otro lado, lo que se persigue con el estudio no es trivial o comparativamente inferior al sacrificio que se va a producir (condición c). Antes bien, se trataba de lograr un tratamiento para salvar a muchísimos afectados de una enfermedad muy grave y muy prevalente en esas comunidades. Y los beneficiarios (condición d) no eran «otros» con los que no se comparte infortunio, sino miembros de esas mismas poblaciones a quienes alcanzarán los beneficios del tratamiento logrado. ¿Y qué decir de la condición a) relativa al infortunio? ¿Era la pandemia del SIDA un «accidente», el resultado de una tormenta en ultramar?

Como tal, no tenemos razones para pensar que la enfermedad del SIDA producida por el VIH haya sido deliberadamente generada por quien se quiere ulteriormente beneficiar de la experimentación en quienes la padecen, como bien podríamos decir que fue el caso de las investigaciones producidas durante la Segunda Guerra Mundial con las que inicié estas páginas. Ahora bien, una vez que existe un tratamiento las consecuencias derivadas de su prevalencia y afectación en ciertas poblaciones que carecen de recursos dejan de constituir un accidente y pasan a ser

(42) Obviamente los límites de ese deber son controvertidos, pero si pensamos en la propia actividad médica, nadie considera que los médicos se aprovechan de quienes corren peligro de morir o sufrir graves padecimientos o enfermedades, por ejercer esa profesión a cambio de un salario.

(43) No puede dejar de reseñarse el hecho de que en algunos de esos países no toda la población va a poder acceder al tratamiento. La existencia de esos «subgrupos» desfavorecidos, no posibilitaría, sin embargo, la realización del ensayo frente a placebo mediante el expediente de una lectura «localista» de lo «mejor demostrado» (en esta línea véase, LONDON, «The Ambiguity and the Exigency...», *op. cit.*, p. 387). Se trata, en el fondo, de una muestra más de la arbitrariedad de las fronteras estatales.

hechos institucionales, es decir, el resultado de esquemas de distribución que pueden resultar injustos, de los que puede que se quieran aprovechar precisamente quienes luego harán negocio con los resultados positivos del ensayo.

En el caso del AZT, Schüklenk ha denunciado que no había en realidad garantía de disponibilidad futura efectiva del tratamiento para esas poblaciones y la farmacéutica productora del AZT (Glaxo-Wellcome) se proponía comercializarlo a precios inasequibles en muchos países (44). En ese supuesto sí podemos señalar la existencia de una explotación injusta, frente a la que varios instrumentos y protocolos internacionales ya mencionados previenen mediante la promulgación de determinadas reglas y principios. Así, la directriz número 21 del CIOMS (45), o el principio 20 de la Declaración de Helsinki que reza: «La investigación biomédica en un grupo vulnerable sólo se justifica si dicha experimentación responde a las necesidades y prioridades sanitarias de dicho grupo y la investigación no puede llevarse a cabo en un grupo no-vulnerable. *Además, el grupo debe resultar beneficiario del conocimiento, prácticas e intervenciones que resulten del experimento*» (cursivas mías) (46).

Pero vamos a suponer que no fuera este el caso, esto es, que, frente a lo que sostiene Schüklenk, el propósito que anidaba tras el estudio no era puramente comercial. Por otro lado, tampoco se podría decir que las instituciones que lo promovían y desarrollaban eran las principales responsables de la situación de desigualdad en el acceso a los recursos. De lo que se trataba, y de lo que hoy también se trata, es de encontrar soluciones rápidas ante situaciones de verdadero naufragio sanitario mientras se avanza en la corrección de las injusticias distributivas globales. Dadas esas circunstancias de emergencia, parece legítimo hacer de algunas exigencias morales algo menos estricto (47).

(44) «Unethical Perinatal HIV Transmission Trials Establish Bad Precedent», *op. cit.*, pp. 316-317.

(45) «Los promotores externos tienen la obligación ética de garantizar la disponibilidad de: servicios de asistencia sanitaria que sean esenciales para la realización de la investigación de un modo seguro; tratamiento para las personas que sufran daños a consecuencia de las intervenciones de la investigación, y servicios que constituyan una parte fundamental del compromiso del promotor de realizar una intervención beneficiosa, o que los productos desarrollados como resultado de la investigación se pongan, en la medida de lo razonable, a disposición de la población o la comunidad implicada»

(46) La delimitación del alcance de estos deberes de compensación no está exenta de problemas. Xavier Carné, Esperança Sevene y Clara Menéndez, por ejemplo, se preguntan cómo poner a disposición los resultados de tales investigaciones en países donde, nuevamente, ni hay sistema sanitario ni infraestructura. ¿Hasta dónde debe llegarse en esa puesta a disposición? ¿Tienen también derecho a esos productos farmacéuticos los descendientes, todas las generaciones venideras? Véase «La investigación clínica en países de renta baja. Como abordar los problemas éticos clave», en *Luces y sombras... op. cit.*, pp. 463-478, pp. 469-472. En la misma línea véase, MACKLIN, *op. cit.*, pp. 45-52 y Resnik, *op. cit.*, p. 303.

(47) Así y todo, la urgencia y nuestra disposición al rescate no nos dan licencia para hacer lo que queramos con el rescatado. La situación de emergencia como circunstancia que autoriza la relajación de algunos requisitos del ensayo clínico –típicamente recabar el consentimiento informado de los participantes– está de hecho prevista en la legislación de los países más ricos como los Estados Unidos; véanse los protocolos del *Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration/Office of the Secretary. Protection of human subjects* (1996): *Informed consent and waiver of informed consent requirements in certain emergency research* (Federal Register 61:51497–51533, disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/hsdc97-01.html>, última visita el 18 de marzo de 2014).

V. REVISITANDO LAS FRONTERAS: EL CASO DEL SURFAXIN

La realidad, sin embargo, es que para las compañías farmacéuticas la existencia de grupos vulnerables constituye un recurso a explotar en sus políticas industriales. Pogge diseña su experimento mental precisamente para captar esos supuestos en los que se aprovecha la situación de vulnerabilidad para:

- a) producir un fármaco con el que competir en un mercado distinto a aquel en el que se lleva a cabo el estudio,
- b) atajar enfermedades no idiosincrásicas de esas poblaciones o que no las acucian especialmente (48), y
- c) cuando a veces resulta que ya existe un tratamiento efectivo.

Ese fue el caso del Surfaxin que describo someramente a continuación.

La compañía farmacéutica estadounidense Discovery Labs propuso en el año 2000 un estudio de fase III de un nuevo medicamento (Surfaxin) para abordar el síndrome de estrés respiratorio en neonatos (49). El tratamiento consiste esencialmente en el soporte ventilatorio y en la administración de surfactantes, una terapia estándar en los países desarrollados que reduce la mortalidad neonatal en un 34%. Su alto coste, sin embargo, lo hace inaccesible en muchos países empobrecidos (50). En aquel momento la FDA estadounidense había aprobado ya el uso de cuatro surfactantes, algunos sintéticos otros naturales (Exosurf, Survanta, Infasurf y Curosurf). Un ensayo para mostrar la mayor efectividad del Surfaxin frente al Exosurf habría sido aceptado por la FDA, pero, dada la experiencia en ensayos previos, no se habría admitido un estudio que revelara la no-inferioridad del Surfaxin frente al Survanta. El promotor del ensayo, sin embargo, no creía que pudieran demostrar la superioridad de su producto, con lo que se propuso realizar un ensayo aleatorio con control placebo en Bolivia y en otros países latinoamericanos. La muestra consistiría en 650 prematuros ingresados en hospitales donde no se dispone normalmente de surfactantes. Se dividiría a los prematuros en dos brazos; se intubaría a todos y a un grupo de ellos se le insuflaría aire saturado con Surfaxin y a los bebés del otro brazo simplemente «aire de pega» (*sham air*). El mercado en el que Discovery Labs se proponía comercializar el Surfaxin, si resultaba efectivo, era el estadounidense y europeo. A los hospitales latinoamericanos participantes en el estudio se les dotaría de tubos endotraqueales, ventiladores mecánicos y antibióticos (51).

(48) Sobre ello véase GLICKMAN, SETH W., *et. al.*, *op. cit.*, p. 819.

(49) El síndrome, que es mortal, se produce por un insuficiente nivel de surfactantes en los pulmones dada la prematuridad.

(50) Entre 1.079 dólares y 2.440 dólares por tratamiento, de acuerdo con los datos que proporciona Pierik; «Human Rights and the Regulation of Transnational Clinical Trials», *op. cit.*, p. 7.

(51) Los hechos del caso son relatados por Pogge (*cit.*, p. 109) y más minuciosamente en «Pharmaceutical Research in Developing Countries. Testing a New Surfactant in Bolivia», en *Ethical Issues in International Biomedical Research. A Casebook*, JAMES L. VALERY, CHRISTINE GRADY, ELIZABETH R. WAHL y EZEKIEL J. EMMANUEL (eds.), Oxford University Press, 2007, pp. 151-170, pp. 153-154. La ONG estadounidense *Public Citizen* denunció los propósitos de *Discovery Labs* y solicitó al Departamento de *Health and Human Services* que detuviera esos planes lo cual finalmente ocurrió; véase <http://www.citizen.org/publications/publicationredirect.cfm?ID=6761> (última visita el 19 de marzo de 2014).

De nuevo, parece intuitivamente plausible afirmar que el sacrificio que supondrá este ensayo habiendo una terapia efectiva no está justificado pues no se trata de una adaptación del producto o tratamiento a las circunstancias de carencia de recursos, o de mayor prevalencia de una enfermedad grave en esa comunidad (52): no, se trata de producir un medicamento que no es innovador sino redundante, un «*me-too drug*» en la jerga anglosajona, que además no va a estar ulteriormente a disposición de la población que se usa en el ensayo (53).

Así y todo alguien podría volver a enarbolar el argumento que antes he llamado del «menos es nada». Algunos de los bebés que en otro caso no tendrían tratamiento lo van a tener y salvarán su vida. En ese sentido, Wertheimer ha señalado que podría ser perfectamente racional para un boliviano consentir al ensayo, aunque para un estadounidense o un europeo no lo sería. De nuevo, exigimos la aplicación de un principio universal (el consentimiento informado) pero su contexto de ejercicio varía y con él los resultados del mismo (54). Pero la pregunta es también en manos de quién debemos dejar que decisiones tales como la de llevar a cabo un ensayo como el del Surfaxin se adopten. Es obvia la vis atractiva que un planteamiento como el de Discovery Labs tiene para el padre o la madre de uno de los neonatos afectados por el síndrome, quienes, sin otra opción disponible, harían literalmente cualquier cosa por la vida de su bebé (incluyendo conductas que nunca justificaríamos pero sí podríamos llegar a excusar). Pero para quienes no están en esa posición –para la autoridad o profesionales sanitarios que han de involucrarse en el ensayo, para la comunidad internacional incluso– puede haber, y de hecho hay, otras razones más allá de la salvación puntual de vidas concretas que hagan de la propuesta algo inaceptable.

En esa línea Pogge ha destacado que si bien una compañía farmacéutica no es una ONG, es decir, no tiene la obligación moral de salvar a los prematuros bolivianos, o de diseñar sus estudios allí donde vaya a producir un mayor bien, *una vez que* decide aprovechar la circunstancia del contexto boliviano no lo puede hacer a cualquier precio, es decir, tendrá que maximizar el beneficio para la población, lo cual impide poder usar el control con placebo. Pero, ¿qué ocurre si en ese caso resulta mucho más rentable desarrollar el experimento en un país desarrollado? La

(52) La directriz 10 de la CIOMS se pronuncia en el siguiente sentido: «Si el conocimiento obtenido de la investigación en tal país se va a utilizar primariamente para el beneficio de las poblaciones que puedan costear el producto, la investigación puede justamente caracterizarse como explotación y, por lo tanto, inmoral» (p. 52). Y más adelante: «Una razón para el uso excepcional del control con placebo puede ser que la autoridad sanitaria en un país donde no se dispone de un tratamiento probablemente efectivo, y donde probablemente esa falta de acceso persistirá en el futuro, pretende desarrollar una intervención asequible específicamente dirigida a un problema de salud que afecta a su población. En ese supuesto puede haber menos razones para entender que el control con placebo es una forma de explotación, y por tanto inmoral, en la medida en que la autoridad sanitaria es responsable de la salud de la población» (p. 58).

(53) También Xavier Bonfill, Gerard Urrutia, Pablo Alonso y María Roura se muestran partidarios de la prohibición al uso del control placebo en la demostración de la eficacia de *me-too drugs*, incluso si se trata de dolencias poco graves; véase «La participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Aspectos éticos», *op. cit.*, p. 4. Así, en esa línea el artículo 3.4 del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos dispone que: «Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas».

(54) «Exploitation in Clinical Research», *op. cit.*, p. 98.

siguiente tabla (con cifras inventadas a los efectos de la ilustración) muestra el dilema al que nos enfrentamos.

| | OPCIÓN A: CONTROL ACTIVO EN USA | OPCIÓN B: CONTROL ACTIVO EN BOLIVIA | OPCIÓN C: CONTROL PLACEBO EN BOLIVIA |
|---------------------------------|--|--|---|
| NEONATOS BOLIVIANOS SALVADOS | 0 | 280 | 140 |
| COSTE ECONÓMICO DEL ENSAYO | 100 | 200 | 30 |

Si tenemos en cuenta solo el factor de vidas salvadas, es obvio que $B > C > A$. Ahora bien, no parece viable institucionalizar el deber de realizar el ensayo en las mejores condiciones posibles para la población boliviana, o, si se quiere, la institucionalización de ese deber supone, de un modo u otro, algún tipo de «expropiación», o la colectivización del esfuerzo, pues a *Discovery Labs* sencillamente no le compensa económicamente la opción B. Para ellos obviamente $C > A > B$. Pogge ha defendido, con todo, que ese principio que proscribe el aprovechamiento de la vulnerabilidad «a cualquier precio» debe interpretarse como una restricción deontológica fuerte, es decir, que en ese escenario en el que no cabe forzar a producir el óptimo moral que es B, es preferible que el ensayo se realice allí donde se cumplen las exigencias éticas básicas, es decir, donde a la compañía le interesa económicamente más, con el resultado de que ningún prematuro boliviano que se podría beneficiar del ensayo tendrá la más mínima opción de salvar su vida. Para Pogge, y para todos aquellos que suscriban esa forma robusta de deontologismo moral, $B > A > C$ (55).

VI. CONCLUSIONES

A lo largo de las anteriores páginas me he propuesto mostrar cómo las circunstancias de un mundo tan desigual en el acceso a los recursos, pero lo suficientemente igual como para que las fronteras importen poco en el desarrollo de actividades económicas (y de otro tipo), obligan a «contextualizar» nuestra adhesión a ciertos principios que proclamamos universales, como es específicamente el caso de la participación de seres humanos en la investigación biomédica. A partir de la descripción y análisis de dos casos ya icónicos en la controvertida historia de la deslocalización del ensayo clínico, llegamos a la conclusión de que, en buena medida, estamos ante una instancia nueva de un problema ancestral en la teoría ética: saber si la corrección moral de una acción queda agotada por las consecuencias que tenga en términos de bienestar agregado.

No es esta, sin embargo, la única conclusión –seguramente no sorprendente– que debemos extraer. Es probable que, como algunos han sostenido, en el contexto presente el instrumento de la Declaración de Helsinki surgido de experiencias his-

(55) «Testing Our Drugs on the Poor Abroad», *op. cit.*, pp. 112-123.

tóricas tan radicalmente distintas a las complejidades y sutilezas de la realidad hodierna, esté necesitado de algo más que de un nuevo maquillaje en futuras asambleas de la Asociación Médica Mundial (56). El problema al que nos enfrentamos es, como en tantos otros ámbitos del archi-cacareado fenómeno de la globalización, el de la distorsionante falta de una agencia de poder global con capacidad regulatoria igualmente transnacional. Como de manera punzante ha sintetizado Pierik, en el caso de los ensayos clínicos de medicamentos, la (cruda) realidad es y sigue siendo que la decisión de deslocalización se adopta en la sede de una empresa, mientras que la decisión de si regular tales estrategias sigue en manos de los gobiernos nacionales a quienes guían intereses muy divergentes (57). En las palabras de Francisco Laporta: «El desacoplamiento entre la innegable naturaleza global de muchas acciones y actividades económicas, y la predominante naturaleza estatal de las normas jurídicas en que se sustenta produce consecuencias perversas...» (58).

Iniciativas tales como la del Consejo de Derechos Humanos de la ONU, que en julio de 2011 resolvió abrazar las conclusiones del Informe del Representante Especial de Naciones Unidas, John Ruggie, sobre Derechos Humanos, empresas multinacionales y otras empresas (59), podrán ser más o menos pacatas o voluntaristas, pero apuntan en la misma –y creo que inevitable– dirección: la imperiosa necesidad de un instrumento regulador que sea tan impermeable a la existencia de fronteras como los movimientos de los actores económicos.

Y claro, *last pero ni mucho menos least*, en esa apuesta hacia un mayor cosmopolitismo en la regulación de la experimentación biomédica transnacional, no puede faltar la intervención misma en el nivel de la producción, en el qué se produce, y en la distribución global de los fármacos tal y como he venido apuntado de forma más o menos patente a lo largo del artículo. Las circunstancias locales de falta de acceso son las que propician el doble estándar, el aprovechamiento o explotación injusta. Un acceso más igualitario a los medicamentos exige, obvio es decirlo, mecanismos correctores en el mercado global en la línea de lo que Thomas Pogge propugna desde hace años mediante el *Health Impact Fund*, un instrumento con el que se incentiva a las compañías farmacéuticas en la generación de medicamentos que tengan una mayor incidencia en reducir los efectos de la enfermedad globalmente considerados (el conocido como *Global Burden of Disease*), esto es, teniendo en cuenta aquellas patologías –las célebres «enfermedades huérfanas»– que afectan más a la mayoría de los seres humanos (60). El planteamiento es lúcido

(56) Así PIERIK, *op. cit.*, p. 8.

(57) *Ibid.*

(58) Véase, «Globalización e imperio de la ley: algunas dudas westfalianas», *Anuario de la Facultad de Derecho de la Universidad Autónoma de Madrid*, número 9 «Globalización y Derecho», 2005, pp. 177-198, p. 181.

(59) En particular el principio fundacional número 2: «Los Estados deben expresar claramente la expectativa de que todas las empresas domiciliadas en su territorio y/o bajo su jurisdicción respetan los derechos humanos en el desarrollo de sus actividades». El informe está disponible en la siguiente dirección electrónica (<http://www.business-humanrights.org/media/documents/ruggie/ruggie-guiding-principles-21-mar-2011.pdf>). La Resolución 17/4 de 6 de julio de 2011 se encuentra en esta dirección: <http://www.business-humanrights.org/media/documents/resolucion-consejo-derechos-humanos-empresas-derechos-humanos-6-julio-2011.pdf>.

(60) El proyecto fue inicialmente defendido en «Human Rights and Global Health: A Research Program», *Metaphilosophy*, vol. 36, 2005, pp. 182-209, pero sus detalles y desarrollo se encuentran

en la medida en que, sin abandonar completamente los actuales engranajes que conducen a la investigación y desarrollo de medicamentos –la competencia, y, en particular, el retorno de la inversión– el Fondo –nutrido mediante aportaciones de los gobiernos y otros donantes– premiaría a aquellos que despliegan sus mejores esfuerzos innovadores en pos del incremento de la salud y del bienestar globales poniendo los medicamentos que producen a disposición de los ciudadanos que los necesiten a precio de coste.

Como antes señalaba, iniciativas como las de Pogge nos tienen, en último término, a los ciudadanos del mundo más rico como finales palancas de la cadena. En sus cálculos de 2005 estamos hablando de 70.000 millones de dólares anuales, es decir, 70 dólares per cápita, una contribución que estaría motivada, a juicio de Pogge, por razones morales –nuestra relativa responsabilidad por la desatención sanitaria de vastas poblaciones de seres humanos– y por la razón prudencial de un eventual abaratamiento de las medicinas para el tratamiento de patologías comunes en los países desarrollados que produciría un esquema como el *Health Impact Fund*.

Más allá, sin embargo, de que este último efecto sea empíricamente cierto, o que la justificación moral para la contribución basada en la responsabilidad por la pobreza global sea controvertible, hay un ulterior motivo de inquietud que suscita la propuesta de Pogge, y es la que tiene que ver con la vinculación entre medicación y recursos extra-sanitarios. Como muy bien ilustra el caso del AZT, el acceso al producto farmacéutico, a la terapia en definitiva, es muchas veces crucialmente dependiente de otros accesos: agua potable, temperatura, instrumental más o menos complejo para la administración del producto, personal sanitario cualificado para la prescripción y seguimiento, regímenes o estilos de vida, higiene, etc. La llamada «medicina personalizada» ahonda aún más en esa dependencia haciendo todavía más acuciante el que se conoce como «problema del último metro» (*last mile problem*) (61). Si los problemas de exclusión en estos ámbitos no se atajan también, una iniciativa como la de Pogge no solo no logra facilitar el acceso a los medicamentos más eficaces –con lo que la brecha entre el mundo desarrollado y el mundo menos desarrollado sigue aumentando– sino que las compañías farmacéuticas que se sumaran al *Health Impact Fund* podrían aprovechar o explotar en su beneficio precisamente esa situación de falta de recursos (62). Indagar sobre este

descritos en la siguiente dirección electrónica: <http://healthimpactfund.org/>. Otros dos mecanismos típicos con los que aliviar el problema de acceso que genera el mercado de medicamentos son la licencia obligatoria y la diferenciación de precios en función de los mercados donde se distribuye el producto. Sobre esos mecanismos y su regulación véase la contribución de Carmen Otero en este mismo volumen.

(61) Con esa expresión se quiere significar el hecho de que, en situaciones de extrema pobreza, no basta con proporcionar un recurso si falta toda la infraestructura previa que permite su uso adecuado.

(62) Véase a este respecto el ejemplo de Sonderholm. Una farmacéutica puede desarrollar una medicina para reducir los síntomas de la diarrea infantil durante un periodo de tiempo siendo efectiva en un 40% de los casos y teniendo un coste de 2 dólares, o bien una medicina mucho más efectiva, y más barata pero que precisa de la disolución en agua potable. El mecanismo del *Health Impact Fund* genera un muy perverso incentivo para producir la medicina más cara y menos efectiva porque, dadas las condiciones de acceso a otros recursos como el agua potable, su impacto en la reducción del *Global Burden of Disease* será comparativamente mayor. SONDERHOLM, Jorn «A Reform Proposal in Need of Reform: A Critique of Thomas Pogge's Proposal for How to Incentivize Research and Development of Essential Drugs», *Public Health Ethics*, vol. 3, número 2, 2010, pp. 167-177, pp. 170-172.

nuevo frente, que nos anuncia la necesidad de reflexiones y propuestas aún más globales, debe quedar, sin embargo, para otra ocasión.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- MARCIA, Angell, «The Ethics of Clinical Research in the Third World», *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, número 12, 18 de septiembre de 1997, pp. 847-849.
- CARNÉ, Xavier, «Uso de placebos en ensayos clínicos», *Humanitas. Humanidades médicas*, número 7, septiembre de 2006 (disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.fundacionmhm.org/www_humanitas_es_numero7/papel.pdf).
- CARNÉ, Xavier, SEVEN, Esperança y MENÉNDEZ, Clara, «La investigación clínica en países de renta baja. Como abordar los problemas éticos clave», en *Luces y sombras en la investigación clínica*, en Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia (eds.), Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2013, pp. 466-478.
- BEECHER, Henry K., «Ethics and Clinical Research», *The New England Journal of Medicine*, vol. 274, número 24, 16 de junio de 1966, pp. 1354-1360.
- «The Powerful Placebo», *Journal of the American Medical Association*, vol. 59, número 17, 24 de diciembre de 1955, pp. 1602-1606.
- BONFILL, Xavier; URRUTIA, Gerard; ALONSO, Pablo, y ROURA, María, «La participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Aspectos éticos», *Humanitas. Humanidades médicas*, número 17, julio 2007 (disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.fundacionmhm.org/tema0717/revista.html>).
- BRODY, Howard, SARAH E., Leonard, JING-BAO, Nie, WEINDLING, Paul, «U. S. Responses to Japanese Wartime Inhuman Experimentation after World War II», *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, vol. 23, 2014, pp. 220-230.
- DAL-RÉ, Rafael; CARNÉ, Xavier, y GRACIA, Diego, «Investigación clínica: como hemos llegado hasta aquí», en *Luces y sombras en la investigación clínica*, en Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia (eds.), Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2013, pp. 58-89.
- DE MELO-MARTÍN, Inmaculada, «A Duty to Participate in Research: Does Social Context Matter?», *The American Journal of Bioethics*, vol. 8, número 10, octubre de 2008, pp. 28-36.
- FINNISS, Damien G., KAPTCHUK, Ted J., MILLER, Franklin G. y BENNEDETTI, Fabrizio, «Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects», *The Lancet*, vol. 375, 20 de febrero de 2010, pp. 686-695.
- GLICKMAN, Seth W., MCHUTCHISON, John G., PETERSON, Eric D., CAIRNS, Charles B., HARRINGTON, Robert A., CALIFF, Robert M. y SCHULMAN, Kevin A., «Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research», *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, número 8, 19 de febrero de 2009, pp. 816-823.
- GRACIA, Diego, «Práctica clínica e investigación clínica. Del conflicto a la convergencia», en *Luces y sombras en la investigación clínica*, en Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia (eds.), Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2013, pp. 39-55.
- GRACIA, Diego, LAHUERTA, Juan, CARNÉ, Xavier, y DAL-RÉ, Rafael, «¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y la validez científica del estudio», *Medicina Clínica*, 2004, 123(14), pp. 546-540.

- HARRIS, John, «Scientific Research is a Moral Duty», *The Journal of Medical Ethics*, vol. 31, 2005, pp. 242-248.
- HAWKINS, Jennifer S. y EZEKIEL, Emanuel, «Introduction: Why Exploitation?», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, Princeton y Oxford, 2008, pp. 1-20.
- HAWKINS, Jennifer, «Research Ethics, Developing Countries, and Exploitation: A Primer», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, Princeton y Oxford, 2008, pp. 21-54.
- LAPORTA, Francisco, «Globalización e imperio de la ley: algunas dudas westfalianas», *Anuario de la Facultad de Derecho de la Universidad Autónoma de Madrid*, número 9 (Globalización y Derecho), 2005, pp. 177-198.
- LONDON, Alex John, «The Ambiguity and the Exigency: Clarifying “Standard of Care” Arguments in Clinical Research», *Journal of Medicine and Philosophy*, 2000, vol. 25, número 4, pp. 379-397.
- LURIE, Peter y SIDNEY, M. Wolfe, «Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries», *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, número 12, 18 de septiembre de 1997, pp. 853-856.
- MACKLIN, Ruth, «The OHRP and SUPPORT: Another view», *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, 13 de julio de 2013.
- «La ética y la investigación clínica», *Cuadernos de la Fundacio Víctor Grifols i Lucas*, número 23, 2010.
- MILLER, Franklin G. y COLLOCA, Luana, «The placebo phenomenon and medical ethics: Rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment», *Theoretical Medicine and Bioethics*, vol. 32, 2011, pp. 229-243.
- PIERIK, Roland, «Human Rights and the Regulation of Transnational Clinical Trials», *Political Studies*, 2014 (en prensa).
- POGGE, Thomas, «Testing Our Drugs on the Poor Abroad», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, Princeton y Oxford, 2008, pp. 105-141.
- «Human Rights and Global Health: A Research Program», *Metaphilosophy*, vol. 36, 2005, pp. 182-209.
- RESNIK, David D., «The Ethics of HIV Research in Developing Nations», *Bioethics*, vol. 12, número 4, 1998, pp. 286-306.
- REVERBY, Susan M., ««Normal Exposure» and inoculation syphilis: A PHS «Tuskegee» doctor in Guatemala, 1946–1948», *The Journal of Policy History*, 23(1), 2011, pp. 6-28.
- RHODES, Rosamond, «Rethinking research ethics», *The American Journal of Bioethics*, vol. 5, número 1, 2005, pp. 7–28.
- SCHÜKLENK, Udo «Unethical Perinatal HIV Transmission Trials Establish Bad Precedent», *Bioethics*, vol. 12, número 4, 1998, pp. 312-319.
- SINGH, Simon y EDZARD, Ernst, *Trick or Treatment. Alternative Medicine on Trial*, Norton, 2008.
- SONDERHOLM, Jorn, «A Reform Proposal in Need of Reform: A Critique of Thomas Pogge’s Proposal for How to Incentivize Research and Development of Essential Drugs», *Public Health Ethics*, vol. 3, número 2, 2010, pp. 167-177.
- SPECTER, Michael «The Power of Nothing», *The New Yorker*, vol. 87, número 40, 12 de diciembre de 2011.
- TRUOG, Robert, «Will ethical requirements bring critical care research to a halt?», *Intensive Care Medicine*, 31, 2005, pp. 338-344.

VALERY, James L., GRADY, Christine, WAHL, Elizabeth R. y EMMANUEL, Ezekiel J. «Pharmaceutical Research in Developing Countries. Testing a New Surfactant in Bolivia», en *Ethical Issues in International Biomedical Research. A Casebook*, Oxford University Press, 2007, pp. 151-170.

WERTHEIMER, Alan, «Exploitation in Clinical Research», en *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, Princeton y Oxford, 2008, pp. 63-104.